

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark  
Office  
(Box PCT)  
Crystal Plaza 2  
Washington, DC 20231  
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 19 November 1998 (19.11.98)	
International application No. PCT/AT98/00090	Applicant's or agent's file reference R 34042
International filing date (day/month/year) 06 April 1998 (06.04.98)	Priority date (day/month/year) 08 April 1997 (08.04.97)
Applicant SCHWARZ, Hans-Peter et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

30 October 1998 (30.10.98)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

N. Fischer

Telephone No.: (41-22) 338.83.38



## PATENT COOPERATION TREAT

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SONN, Helmut  
Riemergasse 14  
A-1010 Wien  
AUTRICHE

EINGELANGT

19. Aug. 1999

FRIST: .....

Date of mailing (day/month/year) 10 August 1999 (10.08.99)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference R 34042	
International application No. PCT/AT98/00090	International filing date (day/month/year) 06 April 1998 (06.04.98)

1. The following indications appeared on record concerning:		
<input checked="" type="checkbox"/> the applicant	<input type="checkbox"/> the inventor	<input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative
Name and Address IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT Industriestrasse 67 A-1221 Wien Austria	State of Nationality AT	State of Residence AT
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
<input type="checkbox"/> the person	<input checked="" type="checkbox"/> the name	<input type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence
Name and Address BAXTER AKTIENGESELLSCHAFT Industriestrasse 67 A-1221 Wien Austria	State of Nationality AT	State of Residence AT
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned	
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned	
<input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Céline Faust <i>C Faust</i> Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED  
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SONN, Helmut  
Riemergasse 14  
A-1010 Wien  
AUTRICHE

0 3. Dez. 1998

Date of mailing (day/month/year)

19 November 1998 (19.11.98)

Applicant's or agent's file reference

R 34042

## IMPORTANT INFORMATION

International application No.

PCT/AT98/00090

International filing date (day/month/year)

06 April 1998 (06.04.98)

Priority date (day/month/year)

08 April 1997 (08.04.97)

Applicant

IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT et al

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

- ✓ AP : GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW
- ✓ EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE
- ✓ National : AU, BG, BR, CA, CN, CZ, DE, GB, IL, JP, KP, KR, MN, NO, NZ, PL, RO, RU, SE, SK, US, VN

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them, by the International Bureau only upon their request:

- ✓ EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
- ✓ OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG
- ✓ National : AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BY, CH, CU, DK, EE, ES, FI, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MW, MX, PT, SD, SG, SI, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, YU, ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

N. Fischer

Telephone No. (41-22) 338.83.38



PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE  
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL  
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SONN, Helmut  
Riemergasse 14  
A-1010 Wien  
AUTRICHE

EINGELANGT

27. Okt. 1998

EDIST: .....

Date of mailing (day/month/year) 15 October 1998 (15.10.98)		IMPORTANT NOTICE	
Applicant's or agent's file reference R 34042			
International application No. PCT/AT98/00090	International filing date (day/month/year) 06 April 1998 (06.04.98)	Priority date (day/month/year) 08 April 1997 (08.04.97)	
Applicant IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT et al			

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:

~~AU, BR, CA, CN, EP, IL, JP, KP, KR, NO, PL, US~~

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

~~AL, AM, AP, AT, AZ, BA, BB, BG, BY, CH, CU, CZ, DE, DK, EA, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NZ, OA, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW~~

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on

✓ 15 October 1998 (15.10.98) under No. WO 98/44941

**REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)**

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

**REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))**

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38





VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

PCT

An

Sonn, Pawloy, Weinzing  
Pawloy & Alge  
Riemergasse 14  
A - 1010 Wien  
AUSTRIA

EINGELANGT

20. Juli 1998

FRIST: 17.8.98

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERMITTLUNG DES  
INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHTS  
ODER DER ERKLÄRUNG

(Regel 44.1 PCT)

ber. vpm. 8.8.  
+ vpm. 10.8.8.

Absendedatum  
(Tag/Monat/Jahr)

17/07/1998

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

R 34042

WEITERES VORGEHEN

siehe Punkt 1 und 4 unten

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 98/00090

Internationales Anmeldedatum

(Tag/Monat/Jahr)

06/04/1998

Anmelder

IMMUNO AKTIENGESellschaft et al.

1. ☒ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß der internationale Recherchenbericht erstellt wurde und ihm hiermit übermittelt wird.

**Einreichung von Änderungen und einer Erklärung nach Artikel 19:**

Der Anmelder kann auf eigenen Wunsch die Ansprüche der internationalen Anmeldung ändern (siehe Regel 46):

**Bis wann sind Änderungen einzureichen?**

Die Frist zur Einreichung solcher Änderungen beträgt üblicherweise zwei Monate ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts; weitere Einzelheiten sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

**Wo sind die Änderungen einzureichen?**

Unmittelbar beim Internationalen Büro der WIPO, 34, CHEMIN des Colombettes, CH-1211 Genf 20,  
Telefaxnr.: (41-22) 740.14.35

Nähere Hinweise sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

2. ☐ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß kein internationaler Recherchenbericht erstellt wird und daß ihm hiermit die Erklärung nach Artikel 17(2)a) übermittelt wird.

3. ☐ Hinsichtlich des Widerspruchs gegen die Entrichtung einer zusätzlichen Gebühr (zusätzlicher Gebühren) nach Regel 40.2 wird dem Anmelder mitgeteilt, daß

☐ der Widerspruch und die Entscheidung hierüber zusammen mit seinem Antrag auf Übermittlung des Wortlauts sowohl des Widerspruchs als auch der Entscheidung hierüber an die Bestimmungsämter dem Internationalen Büro übermittelt worden sind.

☐ noch keine Entscheidung über den Widerspruch vorliegt; der Anmelder wird benachrichtigt, sobald eine Entscheidung getroffen wurde.

4. **Weiteres Vorgehen:** Der Anmelder wird auf folgendes aufmerksam gemacht:

Kurz nach Ablauf von **18 Monaten** seit dem Prioritätsdatum wird die internationale Anmeldung vom Internationalen Büro veröffentlicht. Will der Anmelder die Veröffentlichung verhindern oder auf einen späteren Zeitpunkt verschieben, so muß gemäß Regel 90 bis bzw. 90<sup>bis</sup> vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung eine Erklärung über die Zurücknahme der internationalen Anmeldung oder des Prioritätsanspruchs beim Internationalen Büro eingehen.

Innerhalb von **19 Monaten** seit dem Prioritätsdatum ist ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung einzureichen, wenn der Anmelder den Eintritt in die nationale Phase bis zu 30 Monaten seit dem Prioritätsdatum (in manchen Ämtern sogar noch länger) verschieben möchte.

Innerhalb von **20 Monaten** seit dem Prioritätsdatum muß der Anmelder die für den Eintritt in die nationale Phase vorgeschriebenen Handlungen vor allen Bestimmungsämtern vornehmen, die nicht innerhalb von 19 Monaten seit dem Prioritätsdatum in der Anmeldung oder einer nachträglichen Auswahlerklärung ausgewählt wurden oder nicht ausgewählt werden konnten, da für sie Kapitel II des Vertrages nicht verbindlich ist.

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL-2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Dominique Parijs

## ANMERKUNGEN ZU FORMBLATT PCT/ISA/220

Diese Anmerkungen sollen grundlegende Hinweise zur Einreichung von Änderungen gemäß Artikel 19 geben. Diesen Anmerkungen liegen die Erfordernisse des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens (PCT), der Ausführungsordnung und der Verwaltungsrichtlinien zu diesem Vertrag zugrunde. Bei Abweichungen zwischen diesen Anmerkungen und obengenannten Texten sind letztere maßgebend. Nähere Einzelheiten sind dem PCT-Leitfaden für Anmelder, einer Veröffentlichung der WIPO, zu entnehmen.

Die in diesen Anmerkungen verwendeten Begriffe "Artikel", "Regel" und "Abschnitt" beziehen sich jeweils auf die Bestimmungen des PCT-Vertrags, der PCT-Ausführungsordnung bzw. der PCT-Verwaltungsrichtlinien.

### HINWEISE ZU ÄNDERUNGEN GEMÄSS ARTIKEL 19

Nach Erhalt des internationalen Recherchenberichts hat der Anmelder die Möglichkeit, einmal die Ansprüche der internationalen Anmeldung zu ändern. Es ist jedoch zu betonen, daß, da alle Teile der internationalen Anmeldung (Ansprüche, Beschreibung und Zeichnungen) während des internationalen vorläufigen Prüfungsverfahrens geändert werden können, normalerweise keine Notwendigkeit besteht, Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 einzureichen, außer wenn der Anmelder z.B. zum Zwecke eines vorläufigen Schutzes die Veröffentlichung dieser Ansprüche wünscht oder ein anderer Grund für eine Änderung der Ansprüche vor ihrer internationalen Veröffentlichung vorliegt. Weiterhin ist zu beachten, daß ein vorläufiger Schutz nur in einigen Staaten erhältlich ist.

#### Welche Teile der internationalen Anmeldung können geändert werden?

Im Rahmen von Artikel 19 können nur die Ansprüche geändert werden.

In der internationalen Phase können die Ansprüche auch nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert (oder nochmals geändert) werden. Die Beschreibung und die Zeichnungen können nur nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert werden.

Beim Eintritt in die nationale Phase können alle Teile der internationalen Anmeldung nach Artikel 28 oder gegebenenfalls Artikel 41 geändert werden.

#### Bis wann sind Änderungen einzureichen?

Innerhalb von zwei Monaten ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts oder innerhalb von sechzehn Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft. Die Änderungen gelten jedoch als rechtzeitig eingereicht, wenn sie dem internationalen Büro nach Ablauf der maßgebenden Frist, aber noch vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung (Regel 46.1) zugehen.

#### Wo sind die Änderungen nicht einzureichen?

Die Änderungen können nur beim internationalen Büro, nicht aber beim Anmeldeamt oder der internationalen Recherchenbehörde eingereicht werden (Regel 46.2).

Falls ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung eingereicht wurde/wird, siehe unten.

#### In welcher Form können Änderungen erfolgen?

Eine Änderung kann erfolgen durch Streichung eines oder mehrerer ganzer Ansprüche, durch Hinzufügung eines oder mehrerer neuer Ansprüche oder durch Änderung des Wortlauts eines oder mehrerer Ansprüche in der eingereichten Fassung.

Für jedes Anspruchsblatt, das sich aufgrund einer oder mehrerer Änderungen von dem ursprünglich eingereichten Blatt unterscheidet, ist ein Ersatzblatt einzureichen.

Alle Ansprüche, die auf einem Ersatzblatt erscheinen, sind mit arabischen Ziffern zu numerieren. Wird ein Anspruch gestrichen, so brauchen die anderen Ansprüche nicht neu numeriert zu werden. Im Fall einer Neunummerierung sind die Ansprüche fortlaufend zu numerieren (Verwaltungsrichtlinien, Abschnitt 205 b)).

Die Änderungen sind in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

#### Welche Unterlagen sind den Änderungen beizufügen?

##### Begleitschreiben (Abschnitt 205 b)):

Die Änderungen sind mit einem Begleitschreiben einzureichen.

Das Begleitschreiben wird nicht zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht. Es ist nicht zu verwechseln mit der "Erklärung nach Artikel 19(1)" (siehe unten, "Erklärung nach Artikel 19 (1)").

Das Begleitschreiben ist nach Wahl des Anmelders in englischer oder französischer Sprache abzufassen. Bei englischsprachigen internationalen Anmeldungen ist das Begleitschreiben aber ebenfalls in englischer, bei französischsprachigen internationalen Anmeldungen in französischer Sprache abzufassen.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>R 34042</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/AT 98/00090</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>06/04/1998</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>08/04/1997</b>
Anmelder  <b>IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT et al.</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nichtrecherchierbar erwiesen (siehe Feld I).
2. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).
3. ☐ In der internationalen Anmeldung ist ein Protokoll einer Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz offenbart; die internationale Recherche wurde auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt,
  - ☐ das zusammen mit der internationalen Anmeldung eingereicht wurde.
  - ☐ das vom Anmelder getrennt von der internationalen Anmeldung vorgelegt wurde,
    - ☐ dem jedoch keine Erklärung beigelegt war, daß der Inhalt des Protokolls nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der eingereichten Fassung hinausgeht.
  - ☐ das von der Internationalen Recherchenbehörde in die ordnungsgemäße Form übertragen wurde.
4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung
  - ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
  - ☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt.
5. Hinsichtlich der Zusammenfassung
  - ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
  - ☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der Feld III angegebenen Fassung von dieser Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Internationalen Recherchenbehörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.
6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen:  
Abb. Nr. \_\_\_\_\_
  - ☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen
  - ☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
  - ☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.

## ANMERKUNGEN ZU FORMBLATT PCT/ISA/220 (F r t s t z u n g)

Im Begleitschreiben sind die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen anzugeben. So ist insbesondere zu jedem Anspruch in der internationalen Anmeldung anzugeben (gleichlaufende Angaben zu verschiedenen Ansprüchen können zusammengefaßt werden), ob

- i) der Anspruch unverändert ist;
- ii) der Anspruch gestrichen worden ist;
- iii) der Anspruch neu ist;
- iv) der Anspruch einen oder mehrere Ansprüche in der eingereichten Fassung ersetzt;
- v) der Anspruch auf die Teilung eines Anspruchs in der eingereichten Fassung zurückzuführen ist.

Im folgenden sind Beispiele angegeben, wie Änderungen im Begleitschreiben zu erläutern sind:

1. [Wenn anstelle von ursprünglich 48 Ansprüchen nach der Änderung einiger Ansprüche 51 Ansprüche existieren]:  
"Die Ansprüche 1 bis 29, 31, 32, 34, 35, 37 bis 48 werden durch geänderte Ansprüche gleicher Numerierung ersetzt; Ansprüche 30, 33 und 36 unverändert; neue Ansprüche 49 bis 51 hinzugefügt."
2. [Wenn anstelle von ursprünglich 15 Ansprüchen nach der Änderung aller Ansprüche 11 Ansprüche existieren]:  
"Geänderte Ansprüche 1 bis 11 treten an die Stelle der Ansprüche 1 bis 15."
3. [Wenn ursprünglich 14 Ansprüche existierten und die Änderungen darin bestehen, daß einige Ansprüche gestrichen werden und neue Ansprüche hinzugefügt werden]:  
Ansprüche 1 bis 6 und 14 unverändert; Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt. "Oder" Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt; alle übrigen Ansprüche unverändert."
4. [Wenn verschiedene Arten von Änderungen durchgeführt werden]:  
"Ansprüche 1-10 unverändert; Ansprüche 11 bis 13, 18 und 19 gestrichen; Ansprüche 14, 15 und 16 durch geänderten Anspruch 14 ersetzt; Anspruch 17 in geänderte Ansprüche 15, 16 und 17 unterteilt; neue Ansprüche 20 und 21 hinzugefügt."

### "Erklärung nach Artikel 19(1)" (Regel 46.4)

Den Änderungen kann eine Erklärung beigefügt werden, mit der die Änderungen erläutert und ihre Auswirkungen auf die Beschreibung und die Zeichnungen dargelegt werden (die nicht nach Artikel 19 (1) geändert werden können).

Die Erklärung wird zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht.

Sie ist in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

Sie muß kurz gehalten sein und darf, wenn in englischer Sprache abgefaßt oder ins Englische übersetzt, nicht mehr als 500 Wörter umfassen.

Die Erklärung ist nicht zu verwechseln mit dem Begleitschreiben, das auf die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen hinweist, und ersetzt letzteres nicht. Sie ist auf einem gesonderten Blatt einzureichen und in der Überschrift als solche zu kennzeichnen, vorzugsweise mit den Worten "Erklärung nach Artikel 19 (1)".

Die Erklärung darf keine herabsetzenden Äußerungen über den internationalen Recherchenbericht oder die Bedeutung von in dem Bericht angeführten Veröffentlichungen enthalten. Sie darf auf im internationalen Recherchenbericht angeführte Veröffentlichungen, die sich auf einen bestimmten Anspruch beziehen, nur im Zusammenhang mit einer Änderung dieses Anspruchs Bezug nehmen.

### Auswirkungen eines bereits gestellten Antrags auf internationale vorläufige Prüfung

Ist zum Zeitpunkt der Einreichung von Änderungen nach Artikel 19 bereits ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt worden, so sollte der Anmelder in seinem Interesse gleichzeitig mit der Einreichung der Änderungen beim Internationalen Büro auch eine Kopie der Änderungen bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde einreichen (siehe Regel 62.2 a), erster Satz).

### Auswirkungen von Änderungen hinsichtlich der Übersetzung der internationalen Anmeldung beim Eintritt in die nationale Phase

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß bei Eintritt in die nationale Phase möglicherweise anstatt oder zusätzlich zu der Übersetzung der Ansprüche in der eingereichten Fassung eine Übersetzung der nach Artikel 19 geänderten Ansprüche an die bestimmten/ausgewählten Ämter zu übermitteln ist.

Nähere Einzelheiten über die Erfordernisse jedes bestimmten/ausgewählten Amtes sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

PCT/AT 98 / 00090

Internationales Aktenzeichen

- 6. APRIL 1998

Internationales Anmeldedatum

Österreichisches Patentamt

Einlauf- u. Abgangsstelle

Name des Anmelders: A-1014 Wien, Kärntnermarktgasse 10

KLAUS

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht).  
(max. 12 Zeichen) R 34042

## Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Verfahren zur Inaktivierung von Pathogenen, insbesondere von Viren, in einem biologischen Material

## Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

SAXTER  
IMMUNO Aktiengesellschaft  
Industriestraße 67,  
A - 1221 Wien, Österreich (AT)

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

Staatsangehörigkeit (Staat):

AT

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

AT

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

alle Bestimmungsstaaten

☒

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

## Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

SCHWARZ Hans-Peter  
Schindlergasse 32,  
A - 1180 Wien, Österreich (AT)

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

AT

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

AT

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

alle Bestimmungsstaaten

☐

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

## Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

☒

Anwalt

☐

gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

SONN Helmut, PAWLOY Heinrich, WEINZINGER  
Arnulf, PAWLOY Peter, ALGE Daniel  
Riemergasse 14,  
A - 1010 Wien, Österreich (AT)

Telefonnr.:

1-512 84 05

Telefaxnr.:

1-512 98 05

Fernschreibnr.:

☐ Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER			
<i>Wird keines der folgenden Felder benutzt, so ist dieses Blatt dem Antrag nicht beizufügen.</i>			
Name und Anschrift: (Familiennamen, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)  <b>ZERLAUTH Gerold</b> <b>Sobieskigasse 42/9,</b> <b>A - 1090 Wien, Österreich (AT)</b>		Diese Person ist: <input type="checkbox"/> nur Anmelder <input checked="" type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder <input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)	
Staatsangehörigkeit (Staat): <b>AT</b>		Sitz oder Wohnsitz (Staat): <b>AT</b>	
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input checked="" type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten			
Name und Anschrift: (Familiennamen, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)  <b>TURECEK Peter</b> <b>Hauptstraße 59g, Weidling,</b> <b>A - 3400 Klosterneuburg, Österreich (AT)</b>		Diese Person ist: <input type="checkbox"/> nur Anmelder <input checked="" type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder <input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)	
Staatsangehörigkeit (Staat): <b>AT</b>		Sitz oder Wohnsitz (Staat): <b>AT</b>	
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input checked="" type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten			
Name und Anschrift: (Familiennamen, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)  		Diese Person ist: <input type="checkbox"/> nur Anmelder <input type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder <input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)	
Staatsangehörigkeit (Staat):		Sitz oder Wohnsitz (Staat):	
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten			
Name und Anschrift: (Familiennamen, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)  		Diese Person ist: <input type="checkbox"/> nur Anmelder <input type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder <input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)	
Staatsangehörigkeit (Staat):		Sitz oder Wohnsitz (Staat):	
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten			
Name und Anschrift: (Familiennamen, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)  		Diese Person ist: <input type="checkbox"/> nur Anmelder <input type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder <input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)	
Staatsangehörigkeit (Staat):		Sitz oder Wohnsitz (Staat):	
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten			

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

Regionales Patent

- ☒ AP ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SZ Swasiland, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- ☒ EA Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidshan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ EP Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist CY Zypern
- ☒ OA OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- |  |  |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albanien                          | <input checked="" type="checkbox"/> LT Litauen   |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenien                          | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxemburg                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Österreich                        | <input checked="" type="checkbox"/> LV Lettland  |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australien                        | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republik Moldau                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Aserbaidshan                      | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagaskar                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina               | <input checked="" type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados                          | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolei  |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgarien                         | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi  |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien                         | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko  |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus                           | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norwegen  |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada                            | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Neuseeland                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein  | <input checked="" type="checkbox"/> PL Polen   |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China                             | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal  |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Kuba                              | <input checked="" type="checkbox"/> RO Rumänien  |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik             | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russische Föderation                            |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE Deutschland                       | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan   |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Dänemark                          | <input checked="" type="checkbox"/> SE Schweden  |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estland                           | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapur  |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Spanien                           | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slowenien                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finnland                          | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slowakei  |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich            | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgien                          | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tadschikistan                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana                             | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia                            | <input checked="" type="checkbox"/> TR Türkei  |
| <input checked="" type="checkbox"/> GW Guinea-Bissau                     | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Ungarn                            | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine   |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesien                        | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda  |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel                            | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Island                            | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Usbekistan                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan                             | <input checked="" type="checkbox"/> VN Vietnam   |
| <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenia                             | <input checked="" type="checkbox"/> YU Jugoslawien                                     |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kirgisistan                       | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Simbabwe  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republik Korea                    |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kasachstan                        |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia                       |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka                         |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia                           |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho                           |  |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten (für die Zwecke eines nationalen Patents), die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind:

- ☒ CY Zypern
- ☐ *not yet impl.*
- ☐ *not yet impl.*

Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der Bestimmung von

Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung einer Bestimmung erfolgt durch die Einreichung einer Mitteilung, in der diese Bestimmung angegeben wird, und die Zahlung der Bestimmungs- und der Bestätigungsgebühr. Die Bestätigung muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

**Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH**Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben. ☐

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit beansprucht:

Staat (Anmelde- oder Bestimmungsstaat der Anmeldung)	Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen	Anmeldeamt (nur bei regionaler oder internationaler Anmeldung)
(1) AT	08. April 1997 (08.04.1997)	A 594/97	
(2)			
(3)			

Dieses Kästchen ankreuzen, wenn die beglaubigte Kopie der früheren Anmeldung von dem Amt ausgestellt werden soll, das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist (eine Gebühr kann verlangt werden):

☒ Das Anmeldeamt wird hiermit ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in Zeile(n) (1) bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem Internationalen Büro zu übermitteln.**Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE****Wahl der Internationalen Recherchenbehörde (ISA)** (Sind zwei oder mehr Internationale Recherchenbehörden für die internationale Recherche zuständig, ist der Name der Behörde anzugeben, die die internationale Recherche durchführen soll; Zweibuchstaben-Code genügt):

ISA /

**Frühere Recherche:** Auszufüllen, wenn eine Recherche (internationale Recherche, Recherche internationaler Art oder sonstige Recherche) bereits bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist und diese Behörde nun ersucht wird, die internationale Recherche soweit wie möglich auf die Ergebnisse einer solchen früheren Recherche zu stützen. Die Recherche oder der Recherchenantrag ist durch Angabe der betreffenden Anmeldung (bzw. deren Übersetzung) oder des Recherchenantrags zu bezeichnen.

Staat (oder regionales Amt):

Datum (Tag/Monat/Jahr):

Aktenzeichen:

**Feld Nr. VIII KONTROLLISTE**

Diese internationale Anmeldung umfaßt:

1. Antrag : 4 Blätter  
 2. Beschreibung : 21 Blätter  
 3. Ansprüche : 3 Blätter  
 4. Zusammenfassung : 1 Blätter  
 5. Zeichnungen : Blätter  
 Insgesamt : 29 Blätter

Dieser internationalen Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

1. ☒ Unterzeichnete gesonderte Vollmachten folgen 5. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung  
 2. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht 6. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen  
 3. ☐ Begründung für das Fehlen der Unterschrift 7. ☐ Sequenzprotokolle für Nucleotide und/oder Aminosäuren (Diskette)  
 4. ☐ Prioritätsbeleg(e) (durch die Zeilennummer von Feld Nr. VI kennzeichnen): 8. ☒ Sonstige (einzeln auflisten): Postempfangschein

Abbildung Nr. \_\_\_\_\_ der Zeichnungen (falls vorhanden) soll mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden.

**Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS**

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

Renate Moldan  
 (Leiterin der Patentverwaltung)

IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT

ALGE Daniel  
 (Patentanwalt)

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	2. Zeichnungen <input type="checkbox"/> eingegangen:  <input type="checkbox"/> nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Vom Anmelder benannte Internationale Recherchenbehörde: ISA /	6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:



**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b> <b>A61K 38/48, C12N 9/74</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/44941</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 15. Oktober 1998 (15.10.98)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/AT98/00090 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 6. April 1998 (06.04.98) <b>(30) Prioritätsdaten:</b> A 594/97 8. April 1997 (08.04.97) AT <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT [AT/AT]; Industriestrasse 67, A-1221 Wien (AT). <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> SCHWARZ, Hans-Peter [AT/AT]; Schindlergasse 32, A-1180 Wien (AT). ZERLAUTH, Gerold [AT/AT]; Sobieskigasse 42/9, A-1090 Wien (AT). TURECEK, Peter [AT/AT]; Hauptstrasse 59g, Weidling, A-3400 Klosterneuburg (AT). <b>(74) Anwälte:</b> SONN, Helmut usw.; Riemergasse 14, A-1010 Wien (AT).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
<b>(54) Title:</b> METHOD FOR INACTIVATING PATHOGENS, ESPECIALLY VIRUSES, IN A BIOLOGICAL MATERIAL <b>(54) Bezeichnung:</b> VERFAHREN ZUR INAKTIVIERUNG VON PATHOGENEN, INSBESONDERE VON VIREN, IN EINEM BIOLOGISCHEN MATERIAL <b>(57) Abstract</b> <p>The invention relates to a method for inactivating pathogens, especially viruses, in a biological material, by means of incubation with a chemical agent. The invention is characterized in that the incubation takes place in the presence of an eluotropic salt corresponding to an NaCl concentration of at least 200 mmole/l, preferably at least 300 mmole/l. The invention also relates to a preparation containing a prothrombin complex and purified by chromatography.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Beschrieben wird ein Verfahren zur Inaktivierung von Pathogenen, insbesondere von Viren, in einem biologischen Material durch Inkubieren mit einem chemischen Mittel, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß die Inkubation in Gegenwart eines eluotropen Salzes entsprechend einer NaCl-Konzentration von mindestens 200 mmol/l, vorzugsweise mindestens 300 mmol/l, vorgenommen wird, sowie eine chromatographisch gereinigte, Prothrombinkomplex enthaltende Präparation.</p>		

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbajdschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

- 1 -

Verfahren zur Inaktivierung von Pathogenen, insbesondere von Viren, in einem biologischen Material

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Inaktivierung von Pathogenen in einem biologischen Material durch Inkubieren mit einem chemischen Mittel.

Ein biologisches Material stammt von Organismen bzw. Körperflüssigkeiten oder Mikroorganismen.

Da biologisches Material mit Pathogenen, wie z.B. infektiöse Moleküle oder Mikroorganismen und Viren, bzw. Pyrogenen, kontaminiert sein kann, wurden bereits verschiedene Verfahren zur Inaktivierung bzw. Abreicherung von Pathogenen bzw. Pyrogenen entwickelt.

Derartige Verfahren beinhalten physikalische und/oder chemische Behandlungen, wie beispielsweise diverse Filtrationsmethoden (z.B. Nano-, Dia- oder Ultrafiltration), Hitzebehandlung, Behandlung mit Säure oder Lauge, Behandlung mit Detergens und/oder organisches Lösungsmittel sowie Behandlung mit UV-Licht oder mit Laser-Licht. Auch verschiedene Kombinationen solcher Verfahren zur Inaktivierung bzw. Abreicherung von Pathogenen wurden im Stand der Technik vielfach vorgeschlagen.

Aus der EP 0 197 554 ist beispielsweise ein Verfahren zum Depyrogenisieren und Inaktivieren von Viren in einem biologischen oder pharmazeutischen Produkt bekannt, welches eine Behandlung mit einem virusinaktivierenden und depyrogenisierenden Mittel, wie z.B. eine amphiphile Substanz und/oder ein Lösungsmittel, an einer festen Phase, an der das Produkt adsorbiert vorliegt, umfaßt. Nach dieser Behandlung wird das virusinaktivierende und depyrogenisierende Mittel von der festen Phase abgetrennt, das adsorbierte Produkt gewaschen und schließlich von der festen Phase eluiert.

Aus der EP 0 131 740 ist die Behandlung einer Protein enthaltenden Zusammensetzung in einer Lösung mit organischen Lösungsmit-

teln wie Di- oder Trialkylphosphaten, gegebenenfalls in Gegenwart eines Detergens (Solvens/Detergens-Behandlung) bekannt, wodurch Protein-Zusammensetzungen frei von lipidhaltigen Viren erhalten werden können.

Aus der AT-PS 402 151 ist eine Hitzebehandlung bekannt, bei welcher einem in wäßriger Lösung vorliegenden Präparat vor dem Erhitzen ein Tensid in einer Konzentration von mindestens 1 Gew.% zugesetzt wird.

Ein weiteres Verfahren zur Reduktion bzw. Suppression unerwünschter Aktivitäten in biologischen oder pharmazeutischen Produkten ist aus der EP 0 083 999 bekannt. Dieses basiert auf einem verlängerten Kontakt mit einer Lösung oder Suspension eines nicht-denaturierend wirkenden Amphiphils. Das depyrogenisierte Produkt wird zur Entfernung des Amphiphils mit einem Ionenaustauscher behandelt.

Ein Nachteil vieler dieser aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren ist das häufige Auftreten von Aktivitätsverlusten der in den zu behandelnden Zusammensetzungen enthaltenen labilen Proteine, beispielsweise von Blutproteinen. Insbesondere bei Durchführung eines chromatographischen Reinigungsschrittes erfolgt eine Inaktivierung von Proteinen in einem relativ hohen Ausmaß. Ein Abbau von Proteinen kann auch zu einer Aktivierung führen. So ist beispielsweise bekannt, daß der Faktor VII bei einer chromatographischen Reinigung aufgrund autokatalytischer Vorgänge sehr leicht zu unerwünschtem, weil sehr labilen, Faktor VIIa aktiviert wird.

Ein weiterer Nachteil liegt in dem hohen zeitlichen und apparativen Aufwand vieler Verfahren, was deren Praktikabilität stark mindert und deshalb die Anwendung im großtechnischen Maßstab häufig ungeeignet macht.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein für Proteine, insbesondere für labile Blutproteine, schonendes Verfahren zur wirksamen Inaktivierung von Pathogenen in biologischen Materialien zur Verfügung zu stellen, welches auch leicht

in einen großtechnischen Maßstab übertragbar ist und ökonomisch durchgeführt werden kann. Insbesondere soll bei dem Verfahren zur Inaktivierung von Pathogenen ein Abbau und eine mögliche Aktivierung hierfür empfindlicher Proteine weitgehend vermieden werden.

Die vorstehend genannte Aufgabe wird dadurch gelöst, daß ein Verfahren zur Inaktivierung von Pathogenen, insbesondere von Viren, in einem biologischen Material durch Inkubieren mit einem chemischen Mittel zur Verfügung gestellt wird, bei welchem die Inkubation in Gegenwart eines eluotropen Salzes entsprechend einer NaCl-Konzentration von mindestens 200 mmol/l, vorzugsweise mindestens 300 mmol/l, vorgenommen wird.

Die Inaktivierung von Pathogenen in Lösung bietet gegenüber der Behandlung eines Adsorbens einige Vorteile. So ist beispielsweise die Praktikabilität eines derartigen Verfahrens in einem homogenen, einphasigen System höher und die Validierung des Inaktivierungsschrittes besser möglich. Auch scheint die bessere Zugänglichkeit von Pathogenen in einer relativ homogenen Phase die Effizienz des Verfahrensschrittes zu erhöhen.

Das biologische Material enthält vorzugsweise ein humanes Protein und ist insbesondere Plasma oder eine Plasmafraktion oder stammt von einer Zellkultur. Vorzugsweise enthält das biologische Material einen Blutfaktor, wie Faktor XII, XI, VIII, V, von Willebrand-Faktor oder Fibrinogen, insbesondere ein Vitamin-K-abhängiges Protein wie Faktor II, Faktor VII, Faktor IX, Faktor X, Protein C, Protein S bzw. Protein Z.

Die Proteine können als Einzelfaktoren, vorzugsweise in gereinigter Form, oder in einem komplexen Gemisch vorliegen. In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform enthält das biologische Material mindestens einen Faktor des Prothrombinkomplexes und ist insbesondere eine Prothrombinkomplex enthaltende Fraktion oder ein Faktor VII enthaltendes Material, beispielsweise wird nach einer Kryopräzipitation von Plasma vom entsprechenden Überstand (Kryoüberstand) ausgegangen.

Die erfindungsgemäße Präparation ist bevorzugterweise eine solche mit FEIB-Aktivität (Factor Eight Inhibitor Bypassing-Activity), also eine Präparation, die zur Behandlung von Faktor VIII-Inhibitor-Patienten geeignet ist.

Das von einer Zellkultur stammende Material ist vorzugsweise ein Material, enthaltend rekombinant hergestellte Blutfaktoren, darunter Faktoren der intrinsischen oder extrinsischen Gerinnung, der Fibrinolyse, der Thrombolyse oder deren Inhibitoren, insbesondere Vitamin-K-abhängige Blutfaktoren. Als Zellen kommen die für die Expression rekombinanter Proteine gängigen Zellen in Frage, bevorzugterweise Säugerzellen, wie beispielsweise Vero-, CHO- oder BHK-Zellen. Die entsprechenden Proteine können direkt aus dem rohen Zellextrakt dem erfindungsgemäßen Verfahren zur Inaktivierung gegebenenfalls vorhandener Pathogene unterworfen werden, es kann sich jedoch auch um eine vorgereinigte Zellfraktion handeln.

Das chemische Mittel ist beispielsweise ein Detergens (Amphiphil, Tensid), welches vorzugsweise in einer Menge von mindestens 1%, mehr bevorzugt mehr als 5%, am meisten bevorzugt mehr als 10% enthalten ist; es können aber auch andere chemische Mittel erfindungsgemäß eingesetzt werden, insbesondere solche, für die z.B. eine viruzide, bakterizide oder depyrogenisierende Wirkung bereits bekannt ist, bzw. Mischungen verschiedenster chemischer Mittel.

Die Auswahl ist jedoch dadurch limitiert, daß die Nativität des biologischen Materials nicht wesentlich beeinträchtigt werden soll. Für eine ökonomische Verfahrensweise wird eine Chemikalie gewählt, die die biologische Aktivität des Materials zu mehr als 50% erhält, bezogen auf die Aktivität vor dem Inkubieren, vorzugsweise mindestens 70%, insbesondere mehr als 85%. Erhalt der biologischen Aktivität bedeutet, daß die im biologischen Material enthaltenen Proteine die ihnen natürlicherweise zugeschriebene Funktion bzw. die verschiedenen Funktionen ausüben können. Diese biologische Aktivität kann dann je nach Art des Proteins ermittelt und angegeben werden, beispielsweise mittels eines standardisierten chromogenen Tests oder der Antigen-Bestimmung.

Gegebenenfalls wird das chemische Mittel nach der Inkubation abgetrennt.

Unter einem Detergens ist allgemein eine synthetische, organische, grenzflächenaktive Substanz zu verstehen.

Bevorzugterweise wird bei dem erfindungsgemäßen Verfahren ein nichtionisches Detergens verwendet. Nichtionische Tenside wie Polyether, insbesondere Alkylphenolpolyglykoether, sind u.a. Produkte der Ethoxylierung von Fettsäuren, Fettsäureamiden, Fettaminen, Fettalkoholen, Aminoxiden, Fettsäureestern von Polyalkoholen und Zuckerestern.

Ein solches Tensid wirkt auf die Proteine nicht denaturierend und ist bevorzugterweise ausgewählt aus der Gruppe Polysorbat und Triton. Als Polysorbat wird beispielsweise Tween® verwendet.

Wenn Detergentien als chemische Mittel eingesetzt werden, so werden diese gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ohne den Zusatz anderer Mittel eingesetzt, insbesondere ohne den Zusatz von toxischen organischen Substanzen oder Lösungsmitteln, wie z.B. TNBP. Dadurch wird ein Kontaminationsrisiko minimiert.

Das biologische Material wird gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren mit einem chemischen Mittel inkubiert. Inkubation bedeutet das In-Kontakt-bringen des biologischen Materials mit einer Lösung, Suspension oder Emulsion eines chemischen Mittels für einen zur Inaktivierung gegebenenfalls vorhandener Pathogene bzw. Pyrogene ausreichend langen Zeitraum bei einer bestimmten Temperatur. Das In-Kontakt-bringen kann beispielsweise einfach durch Stehenlassen des Gemisches für einen definierten Zeitraum erfolgen.

Die Inkubation erfolgt gemäß der vorliegenden Erfindung in Gegenwart eines eluotropen Salzes. Unter "eluotropem Salz" ist im folgenden das Salz in Gemisch mit chemischen Mittel oder das Salz in einer komplexen Zusammensetzung zu verstehen, mit der Eigenschaft, adsorbierte Stoffe aus festen oder mit Flüssigkeit getränkten, auch gelartigen Adsorbentien herauszulösen und/oder

zu verdrängen. Bevorzugterweise handelt es sich bei dem eluotropen Salz um ein Desorptionsmittel, wie es bei chromatographischen Verfahren zur Anwendung kommt. Der adsorbierte Stoff ist i.a. in Gegenwart des eluotropen Salzes ausreichend löslich, d.h. es werden vorzugsweise Bedingungen gewählt, die das biologische Material nicht präzipitieren.

Die Art und Konzentration des Salzes bzw. der Zusammensetzung wird im allgemeinen je nach verwendetem Adsorbens gewählt. Die eluierende Wirkung eines Salzes hängt beispielsweise von der Polarität des Lösungsmittels ab, nimmt also z.B. in der Reihenfolge Ethanol - Aceton - Methanol - Wasser zu. Das Adsorbens kann eine feste Phase sein, insbesondere eine für die Ionenaustausch-Chromatographie geeignete Matrix. In der das eluotrope Salz enthaltenden Zusammensetzung können auch weitere Zusätze, beispielsweise weitere Salze, enthalten sein. Vorzugsweise handelt es sich bei der Zusammensetzung um eine wäßrige Zusammensetzung mit einem pH-Wert im Bereich zwischen 6,0 bis 8,0, bevorzugterweise um 7,0.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird als eluotropes Salz Natriumchlorid verwendet, aber auch andere Alkali- oder auch Erdalkalisalze, darunter  $\text{CaCl}_2$ . Als eluotrope Salze können auch sogenannte Chaotrope, wie z.B. Harnstoff, Rhodanide oder Guanidin, eingesetzt werden. Die Konzentration des Salzes ist mindestens  $\geq 200 \text{ mmol/l}$ , vorzugsweise  $\geq 300 \text{ mmol/l}$ . Die obere Grenze für die eingesetzte Konzentration hängt insbesondere von der Löslichkeit des jeweiligen Salzes ab und liegt für NaCl beispielsweise um  $2 \text{ mol/l}$ . Chaotrope Substanzen, wie z.B. Harnstoff, können gegebenenfalls sogar bis zu einer Konzentration von  $8 \text{ mol/l}$  eingesetzt werden.

Die Inkubation des biologischen Materials mit dem chemischen Mittel erfolgt für einen für die Inaktivierung gegebenenfalls vorhandener Pathogene ausreichend langen Zeitraum, vorzugsweise für einen Zeitraum zwischen 10 Minuten und 10 Stunden, am meisten bevorzugt zwischen 1 Stunde und 5 Stunden. Der benötigte Zeitraum für das erfindungsgemäße Verfahren kann mittels Modellviren wie HIV, Sindbis-, FSME- oder Hepatitis-Viren in einem



Vorversuch bestimmt werden.

Auch die Wahl der Temperatur beeinflusst den anzuwendenden Zeitraum. In dem erfindungsgemäßen Verfahren wird bevorzugterweise bei Raumtemperatur, beispielsweise in einem Temperaturbereich zwischen 15 und 45°C, insbesondere zwischen 20 und 30°C, inkubiert.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren wird das biologische Material bevorzugt an einem festen Träger adsorbiert, gereinigt und die Inkubation unmittelbar nach Elution des gereinigten Materials vorgenommen. Elution und Inkubation können konsekutiv durchgeführt werden, sie können aber auch gleichzeitig erfolgen.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird die Inkubation nach einer chromatographischen Reinigung eines biologischen Materials vorgenommen, wobei das Eluat noch weiter prozessiert wurde, beispielsweise durch Zentrifugation, Filtration oder andere physikalische Methoden.

Der feste Träger ist bevorzugterweise ein für die Chromatographie geeignetes Material, insbesondere ein für die Ionenaustausch-Chromatographie, hydrophobe Chromatographie oder die Affinitätschromatographie geeignetes Material. Beispielsweise werden Materialien wie Sepharose®, Superdex, Sephadex®, Sphærodex®, Toyopearl®, oder anorganische Materialien, wie Hydroxylapatit, verwendet.

Als Ionenaustauscher können Anionenaustauscher-Materialien, wie beispielsweise DEAE-Sephacel®, DEAE-Sephadex®, DEAE-Sepharose® CL6B, DEAE-Sepharose® Fast Flow, QAE-Sephadex®, Q-Sepharose® Fast Flow, Q-Sepharose® High Performance, DEAE-Tris-Acryl, DEAE-Sphærodex®, Q-Hyper-D (erhältlich durch die Firma Sepracor), DEAE-Toyopearl®, QAE-Toyopearl®, Fractogel® EMD-TMAE oder andere Fractogel-Material verwendet werden.

Als Beispiele für hydrophobe Chromatographiematerialien sollen beispielsweise Butyl-Sepharose®, Octyl-Sepharose®, Phenyl-Sepharose®, Fractogel® TSK-Butyl, t-Butyl-HIC Support oder TSK-

Gel Butyl Toyopearl® genannt werden.

Das biologische Material kann direkt aus einem komplexen Gemisch an den Träger adsorbiert und gereinigt werden, dem Inaktivierungsschritt können aber auch weitere Schritte zur Reinigung des Materials vor- oder nachgeschaltet werden, wobei im Rahmen der vorliegenden Erfindung weitere chromatographische Reinigungsschritte bevorzugt werden.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden Pathogene inaktiviert. Unter Pathogenen werden auch Bruchstücke von z.B. Viren, insbesondere auch das isolierte Genom oder dessen Fragmente, verstanden.

Die Pathogene können lipidumhüllte Pathogene, wie z.B. Hepatitis B-Virus oder nicht-lipidumhüllte Pathogene, wie z.B. Hepatitis A-Virus, sein.

Virusinaktivierungsverfahren werden heutzutage als wirksam bezeichnet, wenn nach Anwendung des Verfahrens an einer Probe eines biologischen Materials, welche mit einer hohen Dosis eines Testvirus, z.B. HI-Virus oder Sindbis-Virus als Modellvirus für Hepatitis-Viren, versetzt wurde, keine Viren mehr in der Probe nachgewiesen werden können und der Virustiter somit unter die Nachweisgrenze reduziert wurde. Nachweis und Quantifizierung von Nukleinsäuren kann beispielsweise mittels einer PCR-Methode, wie in der AT-PS 401 062 beschrieben, erfolgen oder durch direkte Titration.

Als Maß für die Inaktivierung ist der sogenannte Reduktionsfaktor bekannt, der nach einer einmaligen Zugabe von Testvirus aus dem dekadischen Logarithmus des Quotienten von Anfangs- und Endvirustiter errechnet wird. Aus der Europäischen Richtlinie EC III/8115/89-EN der Kommission der Europäischen Gemeinschaften ist weiters der sogenannte Gesamt-Reduktionsfaktor bekannt. Er wird aus der Summe der Reduktionsfaktoren von einzelnen subse-quenten Inaktivierungsmaßnahmen errechnet.

Auch ein weiterer unabhängiger Schritt zur Inaktivierung bzw.

Abreicherung von Pathogenen wird vorzugsweise durchgeführt. Hierfür kommen alle aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren in Frage, um das Infektionsrisiko zu minimieren.

Insbesondere wird als ein weiterer Schritt zur Inaktivierung bzw. Abreicherung eine Filtration und/oder eine Hitzebehandlung vorgenommen.

Als Filtration wird vorzugsweise eine Nanofiltration vorgenommen. Eine bevorzugte Hitzebehandlung wird am festen biologischen Material durchgeführt, z.B. an einem Lyophilisat mit kontrolliertem Wassergehalt, beispielsweise einem Wassergehalt zwischen 5 bis 8% und einer Temperatur zwischen 50 und 80°C, wie in der EP-0 159 311 beschrieben.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist eine 2-stufige Behandlung mit einem Detergens als chemischem Mittel vorgesehen. Dabei wird in einem ersten Schritt ein Detergens in einer Menge von wenigstens 1%, vorzugsweise wenigstens 5%, am meisten bevorzugt wenigstens 10% verwendet. In einer zweiten Stufe wird ein weiteres Detergens in einer Menge von mindestens 10%, vorzugsweise mindestens 12%, am meisten bevorzugt mindestens 14% verwendet. Das verwendete Detergens kann für beide Stufen dasselbe sein, es können aber auch unterschiedliche Detergentien eingesetzt werden. Ganz allgemein kann durch die Kombination von Schritten zur Virusinaktivierung das Risiko einer Virusinfektion nach Verabreichung einer entsprechenden Präparation stark reduziert bzw. ausgeschlossen werden.

Gemäß der vorliegenden Erfindung wird auch eine chromatographisch gereinigte Präparation zur Verfügung gestellt, enthaltend einen autodynamisch aktivierbaren Blutfaktor mit einem Anteil an aktiviertem Blutfaktor von weniger als 50%, bezogen auf den Gehalt an dem aktivierten und nicht aktivierten Blutfaktor, vorzugsweise weniger als 40%, mehr bevorzugt weniger als 30%, noch mehr bevorzugt weniger als 20%, weiters bevorzugt weniger als 10%, am meisten bevorzugt weniger als 1%, und einem Detergens-Gehalt.

Insbesondere handelt es sich bei der Präparation um eine einen Prothrombinkomplex enthaltende Präparation mit einer Faktor VIIa-Aktivität von weniger als 50%, bezogen auf den Gehalt an aktiviertem und nicht aktiviertem Faktor VII, vorzugsweise weniger als 10%, am meisten bevorzugt weniger als 1%. Der Detergensgehalt des erfindungsgemäßen Präparates liegt dabei in einer pharmazeutisch akzeptablen Menge vor, vorzugsweise zwischen 1% und der Nachweisgrenze des Detergens.

Unter einem autodynamisch aktivierbaren Blutfaktor ist gemäß der vorliegenden Erfindung ein Blutfaktor zu verstehen, der autokatalytisch, durch Oberflächenkontakt oder durch Prozesse, wie beispielsweise chromatographische Prozesse, aktivierbar ist. Insbesondere ist ein derartiger Blutfaktor ein solcher, ausgewählt aus der Gruppe Faktor VII, Faktor XII, Faktor XI und Prä-Kallikrein.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist die Präparation frei von Serinprotease-Inhibitoren, wie beispielsweise Thrombin-Inhibitoren, bzw. der Kofaktoren, wie z.B. Heparin. In einer speziellen Ausführungsform ist die Freiheit von derartigen Substanzen bereits während eines chromatographischen Prozesses gegeben.

Daher betrifft die vorliegende Erfindung auch entsprechende Präparationen, erhältlich durch das erfindungsgemäße Verfahren.

In der erfindungsgemäßen Präparation können auch weitere Zusätze enthalten sein, beispielsweise stabilisierend wirkende Substanzen wie Aminosäuren.

Durch die nachfolgenden Beispiele soll die vorliegende Erfindung noch näher erläutert werden, ohne diese jedoch darauf zu beschränken.

#### BEISPIEL 1 :

Detergensbehandlung von aktiviertem Prothrombinkomplex FEIBA in Gegenwart von TWEEN®-80

15 mg DEAE-Sephadex® A-50, Fa. Pharmacia, wurden 15 min bei Raumtemperatur mit 1 ml einer Lösung von 30 g/l NaCl in Wasser zur Quellung inkubiert. Danach wurde das Gel durch Zentrifugation vom Quellüberstand abgetrennt. Anschließend folgten fünf Waschungen des Gels mit je 1 ml Puffer (9 g/l  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 7 g/l NaCl, pH 7,0) und weitere zwei Waschungen mit einem Puffer (7 g/l  $\text{Na}_3\text{Citrat} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 7 g/l NaCl) ebenfalls durch Resuspendieren und Zentrifugieren.

30 ml frisch gefrorenes menschliches Citratplasma wurden bei 0 bis +4°C aufgetaut und das anfallende Kryopräzipitat durch Zentrifugation bei +2°C abgetrennt. Der daraus resultierende "Kryoüberstand" wurde mit dem gewaschenen DEAE-Sephadex® inkubiert, wobei FEIBA generiert und zusammen mit den Faktoren des Prothrombinkomplexes und inertem Protein an das Gel adsorbiert wurde. Danach wurde coadsorbiertes Inertprotein vom DEAE-Gel durch Waschen mit einem Puffer (9 g/l  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 7 g/l NaCl) entfernt.

Der pufferfeuchte Gel-Proteinkomplex wurde nun mit 1,5 ml einer Lösung von 150 mg/ml TWEEN®-80 und 30 mg/ml NaCl 1 Stunde bei 26°C suspendiert. Durch die Behandlung mit der Lösung hoher Ionenstärke wurde Protein gemeinsam mit den Faktoren des Prothrombinkomplexes und eventuell vorhandenen Pathogenen desorbiert. Anschließend wurde die Suspension durch Zugabe von 6,5 ml Wasser verdünnt und 1 Stunde bei Raumtemperatur readsorbiert, wobei die Proteinfraction neuerlich readsorbiert wurde, während Bestandteile des inaktivierten Pathogens gemeinsam mit dem Detergens in Lösung blieben. Der Gel/Proteinkomplex wurde dann fünf mal mit je 1 ml einer Lösung von 7 g/l NaCl in Wasser detergensfrei gewaschen.

Zur Elution wurde das Gel mit 0,7 ml einer Lösung von 30 g/l NaCl in Wasser unter Rühren behandelt. Das Eluat wurde nun gegen destilliertes Wasser dialysiert, eingefroren und lyophilisiert. Nach Rekonstitution des Lyophilisates wurde die FEIB-Aktivität gemäß der AT-B 350 726 bestimmt.

Als Kontrolle dienten eine ebenso hergestellte Präparation von

FEIBA, jedoch ohne Behandlung mit Detergens.

Die Analyse des gewonnenen Präparates zeigte eine spezifische Aktivität von 3,2 E FEIBA/mg Protein bei einem Proteingehalt von 16,6 mg/ml nach Rekonstitution des Lyophilisates und war vergleichbar mit der Verfahrensvariante ohne Detergensbehandlung, wobei eine spezifische Aktivität von 2,8 E/mg Protein bei einer Proteinkonzentration von 16,5 mg/ml erhalten wurde.

#### **BEISPIEL 2 :**

##### **Detergensbehandlung bei der Desorption von FEIBA mit verlängerter Inkubationszeit**

Analog zu Beispiel 1 wurde die Prothrombinkomplexfraktion an DEAE-Sephadex® adsorbiert, von Inertprotein freigewaschen, anschließend mit einer TWEEN®/NaCl-Lösung desorbiert. Die Proteinfraction wurde aber über 2 bzw. 3 Stunden im desorbierten Zustand unter sonst gleichbleibenden Bedingungen gehalten. Anschließend wurde, wie in Beispiel 1 beschrieben, zum Endprodukt aufgearbeitet.

Die Analyse dieser Ansätze ergab eine spezifische Aktivität von 2,5 E FEIBA/mg Protein bei einem Proteingehalt von 16,6 mg/ml bei 2 h Inkubation in Gegenwart von TWEEN®-80 und eine spezifische Aktivität von 2,3 E FEIBA/mg Protein bei einem Proteingehalt von 17,4 mg/ml bei 3 h Inkubation mit Detergens.

Damit konnte gezeigt werden, daß auch die verlängerte Kontaktzeit mit dem Detergens mit keiner wesentlichen Inaktivierung des Wirkstoffes oder Reduktion der Ausbeute verbunden war.

#### **BEISPIEL 3 :**

##### **Detergensbehandlung von FEIBA mit Readsorption an einem anderen Gel**

FEIBA wurde wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt. Nach der Behandlung und Desorption mit Detergens wurde die erhaltene Lösung in einen Behälter übergeführt in welchem 15 mg DEAE-Sephadex® A50, Fa. Pharmacia, welcher in einer Lösung von 30 g/l

NaCl zur Quellung vorinkubiert und anschließend durch fünf Waschungen mit je 1 ml eines Puffers (9 g/l  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 7 g/l NaCl, pH 7,0) und weitere zwei Waschungen mit einem Puffer (7 g/l  $\text{Na}_3\text{Citrat} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 7g/l NaCl) jeweils durch Resuspendieren und Zentrifugieren vorgelegt worden war. Nach einstündiger Adsorption des verdünnten Proteinkomplexes zur Abtrennung des Detergens wurde die Aufarbeitung nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren durchgeführt. Das so gewonnene Endprodukt hatte im Vergleich zu einer nach der Standardvariante, d.h. ohne Behandlung mit Detergens, hergestellten FEIBA eine Ausbeute von 95 % und war in der spezifischen Aktivität vergleichbar.

#### BEISPIEL 4 :

**Detergensbehandlung von aktiviertem Prothrombinkomplex FEIBA in Gegenwart von TWEEN®-80 bei erhöhter Temperatur**

15 mg DEAE-Sephadex® A-50, Fa. Pharmacia, wurden 15 min bei Raumtemperatur mit 1 ml einer Lösung von 30 g/l NaCl in Wasser zur Quellung inkubiert. Danach wurde das Gel durch Zentrifugation vom Quellüberstand abgetrennt. Anschließend folgten fünf Waschungen des Gels mit je 1 ml Puffer (9 g/l  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 7 g/l NaCl, pH 7,0) und weitere zwei Waschungen mit einem Puffer (7 g/l  $\text{Na}_3\text{Citrat} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 7 g/l NaCl) ebenfalls durch Resuspendieren und Zentrifugieren.

30 ml frisch gefrorenes menschliches Citratplasma wurden bei 0 bis +4°C aufgetaut und das anfallende Kryopräzipitat durch Zentrifugation bei +2°C abgetrennt. Der daraus resultierende "Kryoüberstand" wurde mit dem gewaschenen DEAE-Sephadex® inkubiert, wobei FEIBA generiert und zusammen mit den Faktoren des Prothrombinkomplexes und inertem Protein an das Gel adsorbiert wurde. Danach wurde coadsorbiertes Inertprotein vom DEAE-Gel durch Waschen mit einem Puffer (9 g/l  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 7 g/l NaCl) entfernt.

Der pufferfeuchte Gel-Proteinkomplex wurde nun mit 1,5 ml einer Lösung von 1 mg/ml TWEEN®-80 und 30 mg/ml NaCl 1 Stunde bei Raumtemperatur suspendiert, wobei die Proteinfraction und unspezifisch adsorbierte Verunreinigungen desorbiert wurden. An-

schließlich wurde das Gel durch Filtration abgetrennt. Die Proteinlösung wurde nun durch weiteren Zusatz von TWEEN®-80 auf eine Detergenskonzentration von 150 mg/ml gebracht und anschließend entweder 1 Stunde bei 26°C oder 1 Stunde bei 40°C unter Rühren zur Inaktivierung eventuell vorhandener Pathogene inkubiert. Anschließend wurde durch die Zugabe von 6,5 ml Wasser verdünnt und ein frisch gewaschenes vorbereitetes DEAE-Sephadex® A-50 Gel readsorbiert. Anschließend wurde durch fünf Waschungen mit je 1 ml einer Lösung von 7 g/l NaCl in Wasser detergensenfrei gewaschen und schließlich das Präparat, wie in Beispiel 1 beschrieben, weiteraufgearbeitet.

Die Analyse beider Varianten der Behandlung bei 26°C und bei 40°C zeigte eine mit einer Standardvariante ohne Virusinaktivierung vergleichbare spezifische Aktivität des FEIBA-Präparates. Die Ausbeuten betrugen jeweils 75 % der Standardvariante.

#### **BEISPIEL 5 :**

**Detergensbehandlung von Prothrombinkomplex in Gegenwart von TWEEN®-80 (Derzeit nach Ansicht der Anmelderin der beste Weg zur Ausführung der Erfindung)**

30 ml frisch gefrorenes menschliches Citratplasma wurden bei 0 bis +4°C aufgetaut und das dabei anfallende Kryopräzipitat durch Zentrifugation bei +2°C abgetrennt. Der daraus resultierende "Kryoüberstand" wurde mit 2 IE Heparin/ml versetzt. Danach wurden die Proteine des Prothrombinkomplexes mit DEAE-Sephadex® A-50, Fa. Pharmacia, in einer Konzentration von 0,5 mg/ml adsorbiert. Der Gel-Proteinkomplex wurde von der Lösung abgetrennt und jeweils mit einem Puffer 1 (4 g/l  $\text{Na}_3\text{Citrat} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 7 g/l NaCl, 9 g/l  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 500 IE Heparin/l, pH 7,5) und anschließend mit Puffer 2 (4 g/l  $\text{Na}_3\text{Citrat} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ /l, 7 g/l NaCl, 500 IE Heparin/l, pH 7,5) gewaschen.

Das gewaschene Gel wurde nun zur Pathogeninaktivierung mit 1,5 ml einer Lösung, enthaltend 150 mg TWEEN®-80/ml und 30 mg NaCl/ml, 1 h bei 26°C suspendiert. Durch diese Behandlung wurde die Proteinfraction gemeinsam mit eventuell vorhandenen Pathogenen oder Pathogenfragment desorbiert und im Laufe der Inkubation



mit dem Detergens wurde Pathogen inaktiviert. Anschließend wurde wie im Beispiel 1 beschrieben mit 6 ml Wasser verdünnt und 1 h bei Raumtemperatur die Proteinfraktion samt Wirkstoff an die Ionenaustauschermatrix readsorbiert. Anschließend wurde fünf mal mit 1 ml eines Puffers (4 g/l  $\text{Na}_3\text{Citrat}$ , 7 g/l  $\text{NaCl}$ , 500 IE Heparin/l, pH 7,5) detergensfrei gewaschen und mit einer Lösung von 1 g/l  $\text{Na}_3\text{Citrat} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 30 g/l  $\text{NaCl}$ , 1000 IE Heparin, pH 7,0 eluiert. Zum Eluat wurde 1 IE Heparin/ml zugesetzt. Die Prothrombinkomplex enthaltende Lösung wurde gegen einen Puffer enthaltend 4 g/l  $\text{Na}_3\text{Citrat} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 8 g/l  $\text{NaCl}$ , pH 7,0 umgepuffert und lyophilisiert. Im rekonstituierten lyophilisierten Prothrombinkomplex wurden der Proteingehalt und der Gehalt an Prothrombinkomplexfaktoren getestet; die Resultate sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Als Kontrolle wurde ein Ansatz ohne TWEEN®-Behandlung hergestellt. Die Analysenergebnisse sind ebenso Tabelle 1 zu entnehmen.

#### TABELLE 1

Vergleich der Aktivitäten der Prothrombinkomplexfaktoren nach Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens und ohne dieses Verfahren

Zusammensetzung						
	Protein	Prothrombin	Faktor VII	Faktor IX	Faktor X	Protein C
	(mg/ml)	(E/ml)	(E/ml)	(E/ml)	(E/ml)	(E/ml)
Kontrolle	14,7	22,1	0,9	21,0	23,2	26,5
erfindungsgem. Präparat	14,4	19,7	1,0	22,2	22,1	27,9

Es zeigte sich, daß durch die Detergensbehandlung keine wesentliche Änderung der Zusammensetzung des Prothrombinkomplexes erfolgte.

#### BEISPIEL 6 :

#### Detergensbehandlung von Faktor VII mit TWEEN®-80 im Vergleich zur Virusinaktivierung von Faktor VII nach einem konventionellen Verfahren

Aus humanem Citratplasma wurde die Prothrombinkomplexfraktion enthaltend die Gerinnungsfaktoren Prothrombin, geringe Teile von Faktor VII, Faktor IX und Faktor X, wie in Beispiel 5 beschrieben, abgetrennt. Der im Überstand nach Adsorption an DEAE-Sephadex® A50 verbleibende Großteil des Gerinnungsfaktors VII wurde nun durch Adsorption an Aluminiumhydroxid gewonnen. Dazu wurden pro 1 l Überstand nach Abtrennung des Prothrombinkomplexes 10 ml 2 %iger Aluminium-Hydrogelsuspension zugesetzt und 30 min bei 4°C gerührt. Anschließend wurde durch Zentrifugation bei 5000 rpm 10 min bei ca. 4°C in einem Sorvall RC3B Rotor H6000A der Aluminiumhydroxid-Proteinkomplex abgetrennt, der Überstand verworfen und der Niederschlag mit 3,5 % des Volumens des zur Adsorption verwendeten Prothrombinkomplexüberstandes in einer Lösung von 4 g  $\text{Na}_3\text{Citrat} \cdot 2\text{H}_2\text{O}/\text{l}$  und 7 g  $\text{NaCl}/\text{l}$ , pH 7,5, suspendiert und 30 min gerührt. Dadurch wurde Inertprotein vom Aluminiumhydroxid desorbiert. Der am Aluminiumhydroxid verbleibende Faktor VII wurde durch neuerliche Zentrifugation wie oben beschrieben pelletiert. Der Überstand wurde verworfen und der Niederschlag zur Weiterverarbeitung weiterverwendet. Zur Desorption der Proteinfraction wurde der Aluminiumhydroxid-Faktor VII-Komplex mit 1 Vol.% des zur Adsorption verwendeten Prothrombinkomplexüberstandes eines 0,3 mol/l Phosphatpuffers, pH 8,6, (53,4 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}/\text{l}$  wurden mit einer Lösung von 41,1 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{l}$  auf pH 8,6 eingestellt) enthaltend 1 % TWEEN®-80, 30 min gerührt. Anschließend wurde zur Pathogeninaktivierung auf eine Endkonzentration von 15 % TWEEN®-80 Detergens zugesetzt und anschließend 1 Stunde bei 40°C gerührt. Danach wurde die Lösung auf ca. 22°C abgekühlt und mit 9 Teilen Aqua dest. verdünnt. Die Faktor VII-Fraktion wurde dann an 1 g/l DEAE-Sephadex® A50 unter einstündigem Rühren bei ca. 22°C readsorbiert. Anschließend wur-

de auf der Sinternutsche der Gel-Proteinkomplex durch dreimaliges Waschen mit je 100 ml pro Liter eingesetzter, verdünnter TWEEN®-Lösung mit einem Puffer enthaltend 4 g/l  $\text{Na}_3\text{Citrat} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ /l und 7 g  $\text{NaCl}$ /l, pH 7,5, enthaltend 500 IE Heparin/l, vom Detergens freigewaschen. Die Elution der Faktor VII-Fraktion erfolgte durch Rühren des Ionenaustauscherproteinkomplexes und 100 ml/l verdünnter TWEEN®-Lösung einer 85 g  $\text{NaCl}$ /l enthaltenden Lösung für 30 min bei 22°C. Im Eluat wurde anschließend der Faktor VII-Gehalt mit einem chromogenen Faktor VII-Test (Immunochrom Faktor VII:C, IMMUNO AG, Wien, gemessen gegen den internationalen Prothrombinkomplex-Standard), der Proteingehalt nach der Methode von Bradford [Anal.Biochem. 72:248-254 (1976)] und Faktor VIIa, nach der Methode aus US683,682 (gemessen gegen den internationalen Faktor VIIa-Standard) quantitativ bestimmt. Die Ergebnisse sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Zum Vergleich wurde Faktor VII durch Adsorption an Aluminiumhydroxid wie oben beschrieben von den anderen Proteinen des Prothrombinkomplexes abgetrennt und im adsorbierten Zustand gemäß der EP 0 197 554 mit den virusinaktivierenden Agentien aus EP 0 131 740 mit TWEEN®-80 und Tri-(N-butyl)phosphat (TNBP) behandelt. Dazu wurde der Alhydrogel-Proteinkomplex in einer wässrigen Lösung von 1 % TWEEN®-80 und 0,3 % Tri-(N-butyl)phosphat 18 Stunden bei 4°C mit einem Volumen von 50 ml/l Prothrombinkomplexüberstand gerührt. Anschließend wurde wie oben beschrieben zur Abtrennung des Aluminiumhydroxid-Proteinkomplexes zentrifugiert und durch Waschung mit 3 x 100 ml einer Lösung von 4 g/l  $\text{Na}_3\text{Citrat} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 7 g/l  $\text{NaCl}$ , pH 7,5, durch Resuspendieren von überschüssigem TWEEN®-80 und Tri-(N-butyl)phosphat befreit. Zwischen jeder Waschung folgte eine Pelletierung des Aluminiumhydroxid-Proteinkomplexes durch Zentrifugation. Die Elution wurde unter den gleichen Bedingungen wie beim Parallelansatz nach dem erfindungsgemäßen Verfahren durchgeführt. Ebenso wurden die Analysen des Endproduktes analog durchgeführt. Die Resultate sind Tabelle 2 zu entnehmen.

#### TABELLE 2

Faktor VIIa-Aktivitäten nach Durchführung des erfindungsgemäßen

Verfahrens und nach Durchführung des Verfahrens gemäß der  
EP 0 197 554.

	Zusammensetzung			
	FVII- Aktivität (E/ml)	Protein- konzentration (mg/ml)	spezifische Aktivität (E/mg)	Faktor VIIa-Aktivität (E/ml) (VIIa/VII)
erfindungsgemäßes Präparat	3,2	0,2	15,2	2,7 0,84
Präparat gemäß EP 0197 554/EP 0131 740	3,8	0,5	7,6	11,9 3,13

Es zeigte sich, daß unter Anwendung dieses Verfahrens der Faktor VIIa-Gehalt im Vergleich zum erfindungsgemäßen Verfahren deutlich erhöht war, wobei trotz der komplexen Behandlung des Faktor VII, keine Aktivierung festzustellen war. Außerdem war bei dem erfindungsgemäßen Verfahren die spezifische Aktivität des erhaltenen Produktes höher als beim Vergleichspräparat.

#### **BEISPIEL 7 :**

##### **Semiquantitative Bestimmung von Hepatitis G-Virus**

In den Pathogeninaktivierungsansätzen der Beispiele 1 bis 6 wurden Proben jeweils von den Ausgangsmaterialien, Überstand nach Kryopräzipitation oder Adsorptionsüberstand nach Abtrennung der Gerinnungsfaktoren II, IX und X, sowie den entsprechenden gereinigten und konzentrierten Gerinnungsfaktorpräparaten gezogen. 0,5 ml dieser Proben wurden 1 + 1 mit physiologischem Phosphat-Kochsalzpuffer verdünnt und eventuell vorhandene Viren wurden durch Ultrazentrifugation pelletiert. Die RNA wurde aus den viralen Pellets durch die RNAzol-Reagens-Methode (Biotecx, Houston, Texas) extrahiert und in sterilem A.dest. gelöst.

RT-PCR auf Hepatitis G-Virus (HGV)-Nukleinsäuren wurde mit dem Primerpaar NS5a 1 und NS5a 2 (Linnen, J. et al., Science 271: 505-508 (1996)), durchgeführt. Die Sequenz der verwendeten Primer (erhältlich von Boehringer Mannheim, Deutschland) war für NS5a 1: 5'CTCTTTGTGGTAGTAGCCGAGAGAT 3' und für NS5a 2: 5'CGAATGAGTCAGAGGACGGGGTAT 3'. Die Primer wurden mit einem Fluoreszenzfarbstoff markiert und die daraus nach Routineverfahren üblicher PCR-Protokolle resultierenden fluoreszierenden Amplicons wurden auf einem ABI 377-Sequencer von Applied Biosystems analysiert. Um die Anwesenheit von RT-PCR-Inhibitoren in den Proben ausschließen zu können, wurden die Proben mit Hepatitis C-Virus-RNA-Mimics gespikt und in einer, gemäß EP 0 714 988, durchgeführten Hepatitis C-PCR analysiert. Es wurden ausschließlich Extrakte, die keine Inhibition in der HCV-PCR zeigten, als für die HGV-PCR auswertbar angenommen. Die Intensität der Fluoreszenz wurde als Maß für den Gehalt an Hepatitis G-Virus genommen. Es zeigte sich, daß die für die Fraktionierung verwendeten Ausgangsmaterialien vor der Pathogeninaktivierung gemäß dem er-

finderischen Verfahren stark positive Signale, d.h. eine hohe Konzentration an HGV-Nukleinsäureamplifikaten, aufwiesen, während in den Eluaten nach der Readsorption und Abtrennung der virusinaktivierenden Agentien keine HGV-RNA mehr nachweisbar war.

Bei Parallelversuchen ohne Durchführung einer Detergensbehandlung waren die Eluate wie die verwendeten Ausgangsmaterialien HGV-PCR-positiv.

### P a t e n t a n s p r ü c h e :

1. Verfahren zur Inaktivierung von Pathogenen, insbesondere von Viren, in einem biologischen Material durch Inkubieren mit einem chemischen Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß die Inkubation in Gegenwart eines eluotropen Salzes entsprechend einer NaCl-Konzentration von mindestens 200 mmol/l, vorzugsweise mindestens 300 mmol/l, vorgenommen wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als chemische Mittel ein Detergens verwendet wird, welches vorzugsweise in einer Menge von mindestens 1 %, mehr bevorzugt mehr als 5 %, am meisten bevorzugt mehr als 10 % enthalten ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß als eluotropes Salz Natriumchlorid verwendet wird.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Inkubation für einen Zeitraum zwischen 10 Minuten und 10 Stunden, am meisten bevorzugt zwischen 1 Stunde und 5 Stunden, erfolgt.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als biologisches Material Plasma oder eine Plasmafraktion verwendet wird oder Material von einer Zellkultur.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß ein biologische Material verwendet wird, das einen Blutfaktor, insbesondere ein Vitamin-K-abhängiges Protein, enthält.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß ein biologisches Material verwendet wird, das eine Prothrombinkomplex enthaltende Fraktion ist.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das biologische Material an einem festen Träger adsorbiert, gereinigt und die Inkubation nach Elution des ge-



reinigten Materials vorgenommen wird.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Elution und die Inkubation gleichzeitig erfolgen.

10. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß als fester Träger ein chromatographisches Material verwendet wird, insbesondere ein für die Ionenaustausch-Chromatographie oder die Affinitätschromatographie geeignetes Material.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß weitere Schritte zur Reinigung des Materials durchgeführt werden, insbesondere eine chromatographische Reinigung.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß ein weiterer Schritt zur Inaktivierung bzw. Abreicherung von Pathogenen durchgeführt wird, insbesondere eine Filtration oder eine Hitzebehandlung.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß als chemisches Mittel ein nicht-ionisches Detergens ausgewählt aus der Gruppe Tween und Triton verwendet wird.

14. Chromatographisch gereinigte Präparation, enthaltend einen autodynamisch aktivierbaren Blutfaktor mit einem Anteil von weniger als 50 %, bezogen auf den Gehalt an dem aktivierten und nicht aktivierten Blutfaktor, vorzugsweise weniger als 40%, mehr bevorzugt weniger als 30%, noch mehr bevorzugt weniger als 20%, weiters bevorzugt weniger als 10%, am meisten bevorzugt weniger als 1 %, und einem Detergens-Gehalt.

15. Präparation nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Blutfaktor ausgewählt ist aus der Gruppe Faktor VII, Faktor XII, Faktor XI und Prä-Kallikrein.

16. Präparation nach einem der Ansprüche 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen Prothrombinkomplex enthält mit einer Faktor VIIa-Aktivität von weniger als 50%, bezogen auf den Ge-

halt an aktiviertem und nicht aktiviertem Faktor VII, vorzugsweise weniger als 10%, am meisten bevorzugt weniger als 1%...

17. Präparation nach einem der Ansprüche 14 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Präparation frei ist von Serinprotease-Inhibitoren bzw. deren Kofaktoren.

18. Präparation nach einem der Ansprüche 14 bis 17, erhältlich durch ein Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/AT 98/00090

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61K38/48 C12N9/74

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 197 554 A (ARMOUR PHARMACEUTICAL COMPANY) 15 October 1986 cited in the application see the whole document ---	1-3, 11-18
X	GB 2 080 312 A (IMMUNO AG) 3 February 1982  see the whole document ---	1-3, 11-18
A	EP 0 124 506 A (IMMUNO AG) 7 November 1984 see the whole document ---	1-18
A	EP 0 541 507 A (IMMUNO AG) 12 May 1993 see the whole document ---	1-18
A	EP 0 765 669 A (IMMUNO AG) 2 April 1997 see the whole document -----	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

**Special categories of cited documents:**

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 July 1998

Date of mailing of the international search report

17/07/1998

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Moreau, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/AT 98/00090

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 197554 A	15-10-1986	US 4673733 A	16-06-1987
		AU 5596086 A	06-11-1986
		CA 1262682 A	07-11-1989
		DK 161786 A	12-10-1986
		JP 1863690 C	08-08-1994
		JP 61275210 A	05-12-1986
GB 2080312 A	03-02-1982	AR 227194 A	30-09-1982
		AT 368883 B	25-11-1982
		BE 889640 A	03-11-1981
		CH 646061 A	15-11-1984
		DE 3127318 A	15-04-1982
		DK 318581 A,B.	23-01-1982
		FI 812295 A,B.	23-01-1982
		FR 2487199 A	29-01-1982
		LU 83499 A	29-10-1981
		NL 8103329 A,B.	16-02-1982
		SE 460174 B	18-09-1989
		SE 8103759 A	23-01-1982
		US 4395396 A	26-07-1983
EP 124506 A	07-11-1984	AT 376881 B	10-01-1985
		AT 376882 B	10-01-1985
		AT 376883 B	10-01-1985
		AT 376884 B	10-01-1985
		DE 3473407 A	22-09-1988
		JP 1873395 C	26-09-1994
		JP 59206314 A	22-11-1984
		US 4687664 A	18-08-1987
EP 541507 A	12-05-1993	AT 398079 B	26-09-1994
		AT 218391 A	15-01-1994
		AU 645715 B	20-01-1994
		AU 2736192 A	06-05-1993
		CA 2081703 A	05-05-1993
		CZ 281502 B	16-10-1996
		FI 924975 A	05-05-1993
		HR 921171 A	31-08-1995
		HU 65390 A,B	28-06-1994
		JP 2572513 B	16-01-1997

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/AT 98/00090

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 541507 A		JP 6046852 A	22-02-1994
		MX 9206303 A	01-08-1993
		PL 296460 A	13-12-1993
		SI 9200299 A	30-06-1994
		US 5714370 A	03-02-1998
EP 765669 A	02-04-1997	DE 19531637 A	06-03-1997
		CA 2184226 A	01-03-1997
		JP 9110715 A	28-04-1997
		NO 963568 A	03-03-1997



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 98/00090

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 6 A61K38/48 C12N9/74

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K C12N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 197 554 A (ARMOUR PHARMACEUTICAL COMPANY) 15. Oktober 1986 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ----	1-3, 11-18
X	GB 2 080 312 A (IMMUNO AG) 3. Februar 1982  siehe das ganze Dokument ----	1-3, 11-18
A	EP 0 124 506 A (IMMUNO AG) 7. November 1984 siehe das ganze Dokument ----	1-18
A	EP 0 541 507 A (IMMUNO AG) 12. Mai 1993 siehe das ganze Dokument ----	1-18
A	EP 0 765 669 A (IMMUNO AG) 2. April 1997 siehe das ganze Dokument -----	1-18

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindnerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindnerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. Juli 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

17/07/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P. B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Moreau, J

# INTERNATIONALER RESEARCHBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Patentzeichen

PCT/AT 98/00090

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 197554 A	15-10-1986	US 4673733 A	16-06-1987
		AU 5596086 A	06-11-1986
		CA 1262682 A	07-11-1989
		DK 161786 A	12-10-1986
		JP 1863690 C	08-08-1994
		JP 61275210 A	05-12-1986
GB 2080312 A	03-02-1982	AR 227194 A	30-09-1982
		AT 368883 B	25-11-1982
		BE 889640 A	03-11-1981
		CH 646061 A	15-11-1984
		DE 3127318 A	15-04-1982
		DK 318581 A,B,	23-01-1982
		FI 812295 A,B,	23-01-1982
		FR 2487199 A	29-01-1982
		LU 83499 A	29-10-1981
		NL 8103329 A,B,	16-02-1982
		SE 460174 B	18-09-1989
		SE 8103759 A	23-01-1982
		US 4395396 A	26-07-1983
EP 124506 A	07-11-1984	AT 376881 B	10-01-1985
		AT 376882 B	10-01-1985
		AT 376883 B	10-01-1985
		AT 376884 B	10-01-1985
		DE 3473407 A	22-09-1988
		JP 1873395 C	26-09-1994
		JP 59206314 A	22-11-1984
		US 4687664 A	18-08-1987
EP 541507 A	12-05-1993	AT 398079 B	26-09-1994
		AT 218391 A	15-01-1994
		AU 645715 B	20-01-1994
		AU 2736192 A	06-05-1993
		CA 2081703 A	05-05-1993
		CZ 281502 B	16-10-1996
		FI 924975 A	05-05-1993
		HR 921171 A	31-08-1995
		HU 65390 A,B	28-06-1994
		JP 2572513 B	16-01-1997



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 98/00090

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 541507 A		JP 6046852 A	22-02-1994
		MX 9206303 A	01-08-1993
		PL 296460 A	13-12-1993
		SI 9200299 A	30-06-1994
		US 5714370 A	03-02-1998
EP 765669 A	02-04-1997	DE 19531637 A	06-03-1997
		CA 2184226 A	01-03-1997
		JP 9110715 A	28-04-1997
		NO 963568 A	03-03-1997



8



Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

M

Applicant's or agent's file reference R 34042	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/AT98/00090	International filing date (day/month/year) 06 April 1998 (06.04.1998)	Priority date (day/month/year) 08 April 1997 (08.04.1997)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 38/48, C12N 9/74		
Applicant BAXTER AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.	
2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.	
<input checked="" type="checkbox"/>	This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of <u>1</u> sheets.	
3. This report contains indications relating to the following items:	
I <input checked="" type="checkbox"/>	Basis of the report
II <input type="checkbox"/>	Priority
III <input type="checkbox"/>	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV <input type="checkbox"/>	Lack of unity of invention
V <input checked="" type="checkbox"/>	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI <input type="checkbox"/>	Certain documents cited
VII <input type="checkbox"/>	Certain defects in the international application
VIII <input checked="" type="checkbox"/>	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 30 October 1998 (30.10.1998)	Date of completion of this report 23 June 1999 (23.06.1999)
Name and mailing address of the IPEA/EP European Patent Office D-80298 Munich, Germany Facsimile No. 49-89-2399-4465	Authorized officer  Telephone No. 49-89-2399-0



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/AT98/00090

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-21, as originally filed,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☒ the claims, Nos. 9-18, as originally filed,  
 Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 Nos. 1-8, filed with the letter of 04.03.1999.
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/AT 98/00090

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	4-12, 14-18	YES
	Claims	1-3, 13	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-18	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-18	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

The following documents cited in the search report are referred to:

D1: EP-A-0 197 554

1. The invention essentially describes a process for inactivating pathogens in the production of activated prothrombin complex FEIBA by incubation of the complex, bound to a chromatographic support, with an "eluotropic salt" at a concentration of, for example, at least 200 mM NaCl in the presence of at least 1% detergent.

(Example 1/page 11, paragraph 3, lines 1-5; Example 2/page 12, paragraph 4; Example 3; Example 4/page 14, lines 1-6; Example 5/page 14, last paragraph; page 7, paragraph 3)

2. Claims 1-3 and 13 lack novelty over D1 [Example 3/page 17 (lines 3-8) and Example 7/page 22 (lines 7-11), page 9, lines 4-8].

Claims 4-12 and 18 appear to lack inventive step compared with D1.





**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.  
PCT/AT 98/00090

3. Claims 14-17 as filed appear to lack inventive step, since it must be assumed that the claimed preparation may also be produced by other, known processes.



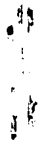
## VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. The expression "chemical agent" in Claim 1 is vague and undefined.

In Claim 1 the information that the expression "chemical agent" means a detergent, which is an essential technical feature of the invention, is missing.

2. Claim 14 is unclear since, in the phrase "... containing an autodynamically activable blood factor of less than 50%", the total quantity to which the proportion of less than 50% refers is not stated.
3. In Claim 1 "whereby" should probably read "wherein".



# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

SÖNN, Helmut  
Riemergasse 14  
A-1010 Wien  
AUTRICHE

EINGELANGT

28. Juni 1999

PCT

FRIST:

TEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG  
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum  
(Tag/Monat/Jahr)

23. 06. 99

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts  
R 34042

## WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen  
PCT/AT98/00090

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)  
06/04/1998

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)  
08/04/1997

Anmelder

IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

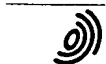
## 4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt  
D-80298 München  
Tel. (+49-89) 2399-0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: (+49-89) 2399-4465

Bevollmächtigter Bediensteter

THORNTON, J

Tel. (+49-89) 2399-8072





# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts R 34042	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/AT98/00090	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 06/04/1998	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 08/04/1997
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K38/48		
Anmelder IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 1 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  30/10/1998	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  23. 06. 99
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Ludwig, G  Tel. Nr. (+49-89) 2399 8698 





# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/AT98/00090

## I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

### Beschreibung, Seiten:

1-21 ursprüngliche Fassung

### Patentansprüche, Nr.:

9-18 ursprüngliche Fassung

1-8 eingegangen am 08/03/1999 mit Schreiben vom 04/03/1999

## 2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,      Seiten:  
☐ Ansprüche,      Nr.:  
☐ Zeichnungen,      Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

## 4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

### 1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	4-12, 14-18
	Nein: Ansprüche	1-3, 13
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-18
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-18
	Nein: Ansprüche	



**2. Unterlagen und Erklärungen**

**siehe Beiblatt**

**VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

**siehe Beiblatt**



In diesem Bericht wird das folgende, im Recherchenbericht zitierte Dokument (D) genannt:

D1: EP-A-0 197 554

**Punkt V:**

1. Die Erfindung beschreibt im wesentlichen ein Verfahren zur Inaktivierung von Pathogenen bei der Herstellung von aktiviertem Prothrombinkomplex FEIBA durch Inkubation des an einen Chromatographieträger gebundenen Komplexes mit "eluotropem Salz" in einer Konzentration von beispielsweise mindestens 200 mM NaCl in Gegenwart von mindestens 1% Detergens

(Beispiel 1/Seite 11, Absatz 3, Zeilen 1-5; Beispiel 2/Seite 12, Absatz 4; Beispiel 3; Beispiel 4/Seite 14, Zeilen 1-6; Beispiel 5/Seite 14, letzter Absatz; Seite 7, Absatz 3).

2. Die Ansprüche 1-3 und 13 sind gegenüber Dokument D1 nicht neu [Beispiel 3/Seite 17 (Zeilen 3-8) und Beispiel 7/Seite 22 (Zeilen 7-11), Seite 9, Zeilen 4-8].

In den Ansprüchen 4-12 und 18 kann gegenüber diesem Dokument nichts Erfinderisches gesehen werden.

3. In den derzeit vorliegenden Ansprüchen 14-17 kann nichts Erfinderisches gesehen werden, weil davon auszugehen ist, daß die beanspruchte Präparation auch mit anderen, bekannten Verfahren herstellbar ist.

**Punkt VIII:**

1. Der Ausdruck "chemisches Mittel" in Anspruch 1 ist vage und unbestimmt.

Im Anspruch 1 fehlt als wesentliches technisches Merkmal der Erfindung die



Angabe, daß es sich bei dem "chemischen Mittel" um ein Detergens handelt.

2. Anspruch 14 ist nicht klar, weil nicht angegeben ist, worauf sich der Anteil von weniger als 50% bezieht (".. enthaltend einen autodynamisch aktivierbaren Blutfaktor mit einem Anteil von weniger als 50% ..").
3. In Anspruch 1 ist wohl anstatt "wodurch" der Ausdruck "wobei" gemeint.





**Patentansprüche :**

1. Verfahren zur Inaktivierung von Pathogenen, insbesondere von Viren in einem biologischen Material durch Inkubieren mit einem chemischen Mittel, dadurch gekennzeichnet, dass das biologische Material an einen festen Träger adsorbiert wird und die Inkubation mit einem chemischen Mittel in Gegenwart eines elutropen Salzes, entsprechend einer NaCl-Konzentration von mindestens 200 mM, vorzugsweise mindestens 300 mM, vorgenommen wird, wodurch die Inkubation gleichzeitig mit der Elution oder unmittelbar nach der Elution des biologischen Materials erfolgt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als chemische Mittel ein Detergens verwendet wird, welches vorzugsweise in einer Menge von mindestens 1 %, mehr bevorzugt mehr als 5 %, am meisten bevorzugt mehr als 10 % enthalten ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß als elutropes Salz Natriumchlorid verwendet wird.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Inkubation für einen Zeitraum zwischen 10 Minuten und 10 Stunden, am meisten bevorzugt zwischen 1 Stunde und 5 Stunden, erfolgt.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als biologisches Material Plasma oder eine Plasmafraktion verwendet wird oder Material von einer Zellkultur.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß ein biologische Material verwendet wird, das einen Blutfaktor, insbesondere ein Vitamin-K-abhängiges Protein, enthält.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß ein biologisches Material verwendet wird, das eine Prothrombinkomplex enthaltende Fraktion ist.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das biologische Material an einem festen Träger adsorbiert, gereinigt und die Inkubation nach Elution des ge-

